

THESIS

GIESSEN

1969

Aus der Klinik und dem Institut für Physikalische Medizin und
Balneologie der Justus Liebig-Universität Giessen in Bad Nauheim

(Direktor: Professor Dr. med. V. R. Ott)

Zum Nachweis des Le-Zellen-Phänomens
bei rheumatoider Arthritis

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

Dietmar Grünwald
aus Werschetz/Jugoslawien

Giessen 1969

Aus der Klinik und dem Institut für Physikalische Medizin und
Balneologie der Justus Liebig-Universität Giessen in Bad Nauheim

(Direktor: Professor Dr. med. V. R. Ott)

**Zum Nachweis des Le-Zellen-Phänomens
bei rheumatoider Arthritis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von
Dietmar Grünwald
aus Werschetz/Jugoslawien

Giessen 1969

Dekan : Professor Dr. med. H. Rettig
Referent : Professor Dr. med. V. R. Ott
Korreferent : Professor Dr. med. H.-G. Lasch
Tag der mündlichen Prüfung : 15. Juli 1969

Inhaltsübersicht

I. Einleitung	Seite 1
II. Morphologie und Morphogenese des LE-Zellen-Phänomens	4
III. Morphologie und Morphogenese des Pseudo-LE-Zellen-Phänomens	7
IV. Morphologie und Morphogenese der "Sjögren-Zelle"	10
V. Fragestellung	12
VI. Methodik	13
1) Vorbemerkung	13
2) Eigene Methodik	16
VII. Untersuchungen über die Häufigkeit des LE-Zellphänomens bei rheumatoider Arthritis	21
1) Ergebnisse in der Literatur	21
2) Unsere Ergebnisse	22
VIII. Untersuchungen zum Vergleich zwischen Gruppen mit und Gruppen ohne LE-Zellen	24
1) Unsere Ergebnisse	24
2) Ergebnisse in der Literatur	27
IX. Diskussion	31
X. Zusammenfassung	40
Schrifttum	44
Curriculum vitae	

I. Einleitung

Das LE-Zellphänomen steht seit Jahren im Mittelpunkt wissenschaftlicher Erörterungen. Auf Grund seiner besonderen Anschaulichkeit und leichten Reproduzierbarkeit gilt es heute als das Musterbeispiel für einen Autoaggressionsvorgang (6). 1948 fanden HARGRAVES, RICHMOND und MORTON (29) in Knochenmarkspunktaten ihrer an visceralem Lupus Erythematoses leidenden Patienten eigenartige Zellgebilde, die sie wegen ihres offenbar ausschliesslichen Vorkommens bei dieser Erkrankung Lupus Erythematoses- oder kurz LE-Zellen nannten. Wie sich erst später herausstellte, kamen diese Zellgebilde nur dann zur Beobachtung, wenn das Knochenmark nach Entnahme eine Zeitlang inkubiert worden war. Es handelt sich um phagocytierende Leuko- und Histiozyten, die einen eigentümlichen feulgenpositiven Einschlusskörper enthalten.. HARGRAVES (30) konnte ebenso wie SUNDBERG und LICK (50) die gleichen Zellen auch im Venenblut nachweisen. HARGRAVES (30) sowie HASERICK und BORTZ (31) konnten 1949 zeigen, dass den Kernumwandlungen des LE-Phänomens eine serologische Veränderung

zugrunde liegt. Ein Jahr später ist es HASERICK, LEWIS und BORTZ (32) gelungen, die Eigenschaften des verantwortlichen Serumbestandteiles, des sogenannten LE-Faktors, näher zu präzisieren. Die Autoren konnten zeigen, dass dieser Faktor sich in der Gammaglobulin-Fraktion des Patientenserums befindet, was sich bei der Elektrophorese in einer vielfach nachweisbaren Hyper-Gammaglobulinämie äussert. Seitdem gilt es als gesichert, dass die LE-Zellen-Bildung einen zweiphasigen Vorgang darstellt, bei dem zuerst der LE-Faktor eine Alteration von Leukozytenkernen bewirkt, worauf diese in der zweiten Phase von Phagocyten aufgefressen werden.

Die Aufklärung der antinukleären Faktoren als echte Antikörper hat zu einer Neubelebung der immunpathologischen Betrachtungsweise des visceralen Lupus Erythematodes und überhaupt der Immunpathologie geführt (6). Durch den Nachweis von LE-Zellen bei mehreren bisher als verschiedenartig gedeuteten Krankheiten sind völlig neue Beziehungen zwischen diesen verschiedenen Erkrankungen aufgedeckt worden. So wurde zum Beispiel der Streit, ob der chronische

diskoide und der viscereale Lupus Erythematoses eine Krankheitseinheit darstellen, durch den Nachweis von LE-Zellen im positiven Sinne unterschieden. Die Konzeption der "Kollagenkrankheiten" erhielt mit der Entdeckung der LE-Zelle wenigstens teilweise eine serologische Untermauerung; insbesondere ergaben sich enge Beziehungen des Lupus Erythematoses zur rheumatoiden Arthritis und der Sklerodermie, die beide relativ häufig einen positiven LE-Test bieten.

Das Lupus-Erythematoses-Zellen-Phänomen galt in den ersten Jahren nach seiner Entdeckung zunächst als spezifisch für den akuten Lupus Erythematoses mit Organbeteiligung: Erstens, weil es dabei mit grosser Häufigkeit vorkommt (umfangreiche Statistiken ergaben einen positiven LE-Zellentest in über 80 % der Erkrankungsfälle) und zweitens, weil noch keine weiteren Untersuchungen bei anderen Erkrankungen vorlagen. In den späteren Jahren fand man LE-Zellen bei progressiver Sklerodermie, Dermatomyositis, Periarteriitis nodosa, Hydralazinsyndrom, Überempfindlichkeits-Reaktionen gegen Arzneimittel, Lebererkrankungen, Lymphogranulomatose, hämolytischer

Anämie (6, 7, 8, 26, 35, 45, 47, 48). Die meisten Autoren, die sich mit dem Problem eingehend befasst haben, sind deshalb der Meinung, dass dem LE-Zellen-Phänomen keine strenge Krankheitsspezifität zukommt.

II. Morphologie und Morphogenese des LE-Zellen-Phänomens

Wie eingangs erwähnt, beruht das Phänomen auf einem im Serum vorkommenden und zur Gammaglobulinfraktion gehörenden Faktor. Dieser Faktor, auch Haserick-Faktor (32) genannt, besitzt die Eigenschaft, Kerne von neutrophilen Granulozyten, seltener von Monozyten und Eosinophilen, aufzulösen, wobei es zur Phagozytose der Kernreste durch andere (intakte) Leukozyten des peripheren Blutes oder auch des Knochenmarks kommt. Die LE-Zelle besteht daher aus einem neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten, Monozyten oder Eosinophilen, der sich mit einem acidophilen, völlig homogenen Einschlusskörper beladen hat. Meistens ist der Einschluss so voluminös, dass die Zelle aufgetrieben wird und grösser ist als die in der Nachbarschaft gelegenen normalen Leukozyten. Die LE-Zelle ist deshalb schon bei niedriger

Vergrößerung im Mikroskop von anderen Leukozyten zu unterscheiden. Das Plasma der phagozytierenden Zelle erscheint durch die Einschlussmassen bis auf einen feinen Randsaum reduziert. Der Kern ist an den Rand verdrängt und sitzt wie eine Kappe dem Einschlusskörper auf. Aufblähung der Zelle, völlige Homogenität des Einschlusskörpers und ein Farbgefälle zwischen dem Kern und dem Einschluss stellen die wichtigsten Kriterien der typischen LE-Zelle dar.

Die LE-Zellbildung geht in zwei Phasen vor sich. Dazu wird dreierlei benötigt :
das Kernmaterial untergehender Zellen,
der LE-Zellen-Faktor des Serums und
vitale, zur Phagozytose befähigte Leukozyten.

Alle drei Komponenten müssen eng miteinander in Berührung kommen können. Da im strömenden Blut letzteres nicht gewährleistet ist, lassen sich in frischen Blutaussstrichen LE-Zellen nur unter ganz besonderen Umständen, etwa präfinal, und auch dann nur vereinzelt auffinden. Die LE-Zellen, die wir für gewöhnlich sehen, stellen ein in vitro-Phänomen dar.

Ein gemeinsamer wichtiger Punkt aller Untersuchungsmethoden ist die Schädigung eines Teiles der in den Vorgang verwickelten Leukozyten. Diese wird insbesondere durch mechanische Lädierung erreicht. Auf diese Weise kann der LE-Zellen-Faktor besser mit seinem Reaktionssubstrat, dem Kernmaterial, in Berührung kommen. In der ersten Phase führt die Einwirkung des LE-Faktors zur Kernschwellung der neutrophilen Leukozyten. Gleichzeitig verlieren die Kerne zunehmend ihre Chromatinstruktur und werden weitgehend homogen. In der zweiten Phase lagern sich ungeschädigte, zur Phagozytose befähigte Leukozyten um die durch den allgemeinen Zellzerfall frei gewordenen Kernabbaukörper. Dadurch entstehen die sogenannten "Rosetten". Phagozytiert nun ein neutrophiler Granulozyt eine oder mehrere Kernabbau Massen, so entsteht die typische LE-Zelle. Die phagozytierten Kernabbau produkte sind morphologisch völlig strukturlos, zumeist auch homogen. Bei der üblichen Ausstrichfärbung kann ihre Herkunft von Leukozytenkernen nicht mehr festgestellt werden.

III. Morphologie und Morphogenese des Pseudo- LE-Zellen-Phänomens

Von den typischen LE-Zellen ist die sogenannte "Pseudo-LE-Zelle" streng zu unterscheiden. Unter dem Begriff der Pseudo-LE-Zellen werden solche Phagozytose-Phänomene zusammengefasst, die den LE-Zellen rein phänomenologisch gleichen und daher im mikroskopischen Bild zur Verwechslung Anlass geben können, obwohl beide Zellarten wesensverschieden sind. Die Pseudo-LE-Zellen sind wie die LE-Zellen in-vitro-Produkte. Bei der Pseudo-LE-Zelle handelt es sich in der Regel um einen neutrophilen Granulozyten, der entweder einen völlig intakten Kern oder Kernreste mit noch erhaltener Chromatinstruktur enthält. Als Phagozyten kommen ausser Granulozyten noch Monozyten und - in Knochenmarkspräparaten - retikuloendothetiale Zellen und kleine Histiozyten in Betracht. Die Herkunft der phagozytierten Kerne ist meist unbekannt. Sie dürften von Lymphozytenkernen oder Kernsegmenten neutrophiler Leukozyten abstammen.

Die "Vorstufen" fehlen bei der Entstehung der Pseudo-LE-Zellen im Gegensatz zu den typischen LE-Zellen, so dass hierbei ein einphasiger Entstehungsmechanismus

angenommen werden muss (6). Während der Inkubation des Blutes werden die beim Zellzerfall freigewordenen Kerne von noch vitalen Phagozyten aufgefressen. Dementsprechend konnte man eine Abhängigkeit der Zahl der Pseudo-LE-Zellen von der Inkubationsdauer des Blutes beobachten. Die weite Verbreitung dieser LE-Zellen bei allen möglichen Krankheiten und auch bei gesunden Personen, spricht ebenfalls für einen solchen einfachen Mechanismus (6). Der Entstehungsmechanismus ist jedoch noch nicht völlig aufgeklärt.

HELLER und ZIMMERMANN (33) unterteilten erstmals die Pseudo-LE-Zellen in Untergruppen : So werden unter A-Zellen phagozytierende neutrophile Leukozyten verstanden, die sich mit einem Sekundärkern beladen haben. Die meisten Einschlusskörper sehen dabei wie normale Lymphozytenkerne aus mit entsprechenden Chromatinstrukturen. A-Zellen können auch kleinere pyknotische Kerne oder Kernreste enthalten, die fast strukturlos sind, sich aber von den LE-Zellen durch die starke basophile Färbbarkeit unterscheiden. Die A-Zellen werden kaum aufgetrieben und deren Kerne nicht so stark verdrängt und verändert wie bei den LE-Zellen, da die Einschlusskörper nie sehr

voluminös sind. Das charakteristische Farbgefälle wie bei den LE-Zellen ist bei den A-Zellen nicht vorhanden.

Die B-Zellen entstehen aus den A-Zellen durch intrazelluläre Nukleolyse am Sekundärkern. Die Chromatinstruktur des phagozytierten Kernes ist noch gut erkennbar, doch jetzt aufgelockert. Die Färbbarkeit ist deshalb weniger gut als bei den A-Zellen. Der Einschlusskörper erscheint deutlich voluminöser.

Zu dem Begriff der Pseudo-LE-Zelle gehört noch die sogenannte "Tart-Zelle", genannt nach dem ersten Patienten, bei dem sie von HARGRAVES und Mitarb. (29) nachgewiesen worden war. HARGRAVES nannte ursprünglich alle Nukleophagozytosen (ausser LE-Zellen) "Tart-Zellen". Später haben HELLER und ZIMMERMANN (33) den Begriff "Tart-Zellen" auf Kernphagozytosen in Monozyten eingeengt. Es handelt sich hierbei um gleiche Erscheinungen wie bei den A-Zellen, nur dass die phagozytierende Zelle hier durch einen Monozyten repräsentiert wird. Die Einschlusskörper sind meist lymphozytärer Herkunft mit noch intakter Chromatinstruktur.

Alle bisher beschriebenen Pseudo-LE-Phänomene werden als Nukleophagozytosen zusammengefasst. Zu dem Begriff des Pseudo-LE-Zellen-Phänomens gehören ausserdem u.a. noch Amyloidzellen, Leuko- und Erythrophagozytosen, die sich mit der Methode der Supravital-Fluorochromierung mit Acridinorange nicht identifizieren lassen. Die Beschreibung dieser Autophagiaphänomene unterbleibt deshalb.

Pseudo-LE-Zellen wurden erstmals beim visceralen Erythematodes gefunden (17,29), später fand man sie auch bei Überempfindlichkeits-Reaktionen gegen Arzneimittel, verschiedenen allergischen Erkrankungen, rheumatoider Arthritis, Tumoren und Leberzirrhosen (8, 33, 42, 43, 44). Auch bei gesunden Personen können Pseudo-LE-Zellen auftreten (27, 29, 33). Sie stellen also einen recht unspezifischen Befund dar.

Mit Pseudo-LE-Zellen befassten sich besonders ausführlich HELLER und ZIMMERMANN (33), BEICKERT und GEIDEL (8), BEICKERT (6) und RADEWA (48).

IV. Morphologie und Morphogenese der "Sjögren-Zelle".

Erwähnenswert ist eine weitere Zellform, die von BÄUMER (3) erstmals beschrieben wurde. Der Autor

untersuchte Phagozytosephänomene bei 22 Kranken mit chronischer Polyarthrit und Sjögren-Syndrom. Dabei wurden vielfach Pseudo-LE-Zellen gefunden, die sich durch Anzahl, verschiedene Größe, Inhomogenität der Einschlüsse und die Varianz ihrer Anfärbung im Segmentkernigen oder Monozytoiden eindeutig von den typischen LE-Zellen sowie von den A-Zellen, B-Zellen und den "Tart-Zellen" unterscheiden. Dieses Zellphänomen weist im Gegensatz zur LE-Zelle fleckförmige Phagozytose von abgebautem Kernmaterial auf. Später wurde das Phänomen auch bei Kranken mit Dermatomyositis und Sklerodermie beobachtet. Dem Autor fiel es auf, dass immer dann, wenn diese Form der Pseudo-LE-Zellen nachweisbar war, die systematisierten Arthropathien von dem Zeichen eines Sjögren-Syndroms begleitet waren. Diese Zellform wurde daher als Sjögren-Zelle bezeichnet. In einer späteren Arbeit bestätigte BÄUMER (4) die Tatsache, dass beim Sjögren-Syndrom häufig Sjögren-Zellen auftreten, häufiger noch als typische LE-Zellen. Der Autor ist der Auffassung, dass auch die Sjögren-Zelle ebenso wie die LE-Zelle durch die Einwirkung von Antinukleär-Faktoren entsteht. Die Sjögren-Zelle sei deshalb ein immunzytologischer

Ausdruck für das Vorliegen antinukleärer Faktoren
bei systematisierten Arthropathien.

V. Fragestellung

Wir untersuchten systematisch das LE-Zellen-Phänomen bei diagnostisch gesicherter rheumatoider Arthritis, und zwar in Bezug auf die Häufigkeit des Phänomens bei dieser Erkrankung. Seit der Entdeckung der LE-Zelle (1948) wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, die höchst unterschiedliche Prozentzahlen für die Häufigkeit des Phänomens bei der rheumatoiden Arthritis nachwiesen. Nach Literaturangaben (19, 23, 35, 38) schwanken die Zahlen zwischen 0 % und 33,1 %. Es schien uns deshalb gerechtfertigt, an unserem Krankengut die Häufigkeit mit der Methode der Supravital-Fluorochromierung mit Acridinorange festzustellen.

Ausserdem stellten wir uns die Aufgabe, die Krankheitsfälle mit LE-Zellen mit solchen ohne Auftreten von LE-Zellen zu vergleichen. Bei der Auswertung der Krankheitsfälle mit rheumatoider Arthritis wurden folgende Kriterien zum Vergleich herangezogen :
Alter des Patienten, das Geschlecht, Krankheitsdauer,

Gelenkbefall, Rheumaknoten, Stadium der Erkrankung nach ARA, Aktivität des Krankheitsprozesses, Serologie, Blutbild, Papierelektrophorese, die Behandlung bis zum Zeitpunkt der Untersuchung auf LE-Zellen und das Therapieergebnis. Zunächst wurden Fälle mit LE-Zellen untereinander, dann die Gruppe mit LE-Zellen mit derjenigen ohne LE-Zellen verglichen. Ferner wurden LE-Zellen bei einer Kontroll-Gruppe, ohne sichere Zeichen einer rheumatoiden Arthritis, untersucht. Als Nebebefund werteten wir in unserem untersuchten Krankengut das Pseudo-LE-Zellen-Phänomen aus.

VI. Methodik

1. Vorbemerkung :

Die LE-Zelle ist, wie schon eingangs erwähnt, ein in-vitro-Phänomen. Es sind verschiedene Methoden bekannt geworden, mit denen ausserhalb des Organismus besonders günstige Voraussetzungen für das Auftreten des LE-Zellen-Phänomens geschaffen und damit hohe Ausbeuten an LE-Zellen erhalten werden.

Die am häufigsten in der Literatur besprochenen Methoden sind :

Die Methode nach ZIMMER und HARGRAVES (3, 6, 8, 16, 28, 43, 48, 57),

Methode nach ZINKHAM und CONLEY (10, 15, 43, 46)

und die Methode nach MARMONT, PIUMA und CAPONI

(1, 6, 38, 43).

Diese Methoden werden als direkter LE-Zellen-Test bezeichnet. Alle drei für das Auftreten von LE-Zellen notwendigen Komponenten-Serumfaktor, Substratleukozyten und Phagozyten - stammen vom Patienten. Es wird dabei Vollblut oder Knochenmarks-Punktat verwendet. BEICKERT (6) stellt fest, dass sich diese Methoden durch äusserste Einfachheit in der technischen Durchführung auszeichnen. Andererseits wiesen sie aber den Nachteil auf, dass das Material sofort nach Entnahme weiter verarbeitet werden muss. Nach BENCZE und LAKATOS (10) besitzt die Methode von ZINKHAM und CONLEY die grösste Nachweis-Empfindlichkeit.

Die bekannteste indirekte Methode ist diejenige nach SNAPPER und NATHAN (1, 6, 39, 47, 54). Bei dieser Methode kommt man mit einem einzigen Tropfen Blut aus (Kapillarblut). Als Substrate dienen auf Objektträger angetrocknete Leukozyten einer gesunden Person. Diese

Methode ist einfach, wird aber im Schrifttum in ihrem Wert unterschiedlich beurteilt (1, 12, 47). Von den neueren Methoden ist diejenige von BENCZE und WATSON (12) zu erwähnen. Dabei handelt es sich um eine Mikromethode mit Verwendung von heparinisiertem Blut. Die Empfindlichkeit dieser Methode soll derjenigen anderer bekannter Methoden entsprechen.

Eine wesentliche Voraussetzung aller erwähnten Methoden ist die Tatsache, dass ein Teil der in den Vorgang verwickelten Leukozyten geschädigt sein muss. Diese Schädigung wird durch Gerinnungsprozesse, mechanische Lädierung, Trocknung, Einfrieren, Ablagerung u.ä. erreicht. Der LE-Zellen-Faktor kann auf diese Weise besser mit seinem Reaktionssubstrat - dem Kernmaterial - in Berührung kommen. Gleichzeitige Sedimentierung des Blutes schafft den für die Phagozytose notwendigen engen Kontakt der vitalen Leukozyten mit den veränderten Kernen. Durch Inkubation des Blutes für 1-2 Stunden erhalten die Phagozyten die Möglichkeit, reichlich Kernmaterial aufzunehmen. Die optimale Inkubations-Temperatur für die LE-Tests ist 37° C (6), jedoch fand man LE-Zellen auch bei

anderen Temperaturen (11, 43).

2. Eigene Methodik

KOSENOW (37) und MARMONT (41) gaben zum Studium lebender Blutzellen eine neue Supravital-Fluorochromierung mit Acridinorange an. Diese Methode wurde von BÄUMER und KLOPPENBURG (5) mit der etwas modifizierten Methode des Leukozyten-Anreicherungsverfahrens von ZIMMER und HARGRAVES (57) kombiniert. Wir haben zur Untersuchung des LE-Zellen-Phänomens diese Untersuchungstechnik von BÄUMER und KLOPPENBURG (5) in unveränderter Form übernommen. Im Folgenden wird die angewandte Methodik beschrieben :

1. Abnahme von etwa 10 ml Venenblut in ein steriles Zentrifugenröhrchen ohne gerinnungshemmenden Zusatz.
2. Das Patientenblut wird für 2 Stunden inkubiert. Während der Inkubation wird das Blut im Brutschrank leicht geschüttelt.
3. Entnahme des Blutkuchens, der mit einem Glasstab zerrieben und durch feine Gase in ein schmales Zentrifugenröhrchen gepresst wird.
4. Zentrifugieren des Röhrchens bei 2000 Umdrehungen/min, 10 Minuten lang. Danach 30 Minuten bis 1 Stunde im

Brutschrank stehen lassen.

5. Nunmehr wird für die Fluorochromierung ein gleichmässiger dünner Film einer 0,4 %igen Acridinorange-lösung (Acridinorange stand.Merck) in absolutem Äthylalkohol auf einem gesäuberten Objektträger ausgestrichen.

6. Ein kleiner Tropfen der Leukozytenschicht des inkubierten Blutes wird auf ein sauberes Deckglas gebracht und vorsichtig auf den präparierten Objektträger fallen gelassen. Einfassung mit Vaseline ist nicht erforderlich.

Die Präparate wurden im Mikroskop bei etwa 400-facher Vergrösserung betrachtet. Als Lichtquelle diente eine Quecksilber-Höchstdrucklampe 150 W mit dem Erregerfilter 2 mm UG1. Vor dem Okular benutzten wir ein UV-Sperrfilter, das kurzwelliges Erregerlicht absorbiert und nur das längerwellige Fluoreszenzlicht durchlässt.

Verwendet wurden dünne Deckgläser, weil bei den Vergrösserungen, die zur Beurteilung von Blutzellen erforderlich sind, störendes Streulicht eine scharfe Einstellung des Präparates verhindert. Ausserdem ist es

wichtig, dass nur ein kleiner Tropfen Leukozyten auf das Deckglas aufgebracht wird und das Präparat insgesamt nur eine dünne Schicht zwischen Deckglas und Objektträger bildet, da sonst ebenfalls Streulicht entsteht und die Zellen sich teilweise überlagern.

Von jeder Blutprobe wurden 4 Ausstriche angefertigt und systematisch unter dem Mikroskop durchsucht. Gezählt wurden je Präparat mindestens 1000 weisse Blutzellen. Waren in den Präparaten weisse Blutzellen in ungenügender Menge vorhanden, wurden zusätzlich weitere Präparate angefertigt. Wir beurteilten den Befund als positiv, wenn dabei mindestens eine LE-Zelle gefunden wurde. Bei den meisten Patienten wurde die Untersuchung nur einmal durchgeführt. Bei Patienten, bei denen wir 2 oder 3 mal Nach-Untersuchungen vornahmen, wurde jedesmal der positive oder negative Befund bestätigt. Die Befunde wurden in Karteikarten eingetragen.

Mit dieser Methode ergaben sich folgende Befunde :
Normale segmentkernige Leukozyten zeigen ein Zytoplasma mit leuchtendroter, granulärer Fluoreszenz und einen Kern, der gelbgrün fluoresziert. Die Fluoreszenz des

Zytoplasmas normaler Zellen der myeloischen Reihe geht von den Granula aus, die rot bis rotorange leuchten und die schwach grüne Fluoreszenz des Zytoplasmas überstrahlen. Die Methode ermöglicht auch die Beobachtung amöboider Zellbewegungen. Die pseudopodienartigen Ausstülpungen des Zytoplasmas zeigen im Gegensatz zu der roten Fluoreszenz der Granula eine glasiggrüne Fluoreszenz. Die LE-Zellen sind bei dieser Methode dadurch charakterisiert, dass sich nahe der strahlend gelben Fluoreszenz des intakten autochthonen Kernes mit deutlicher Struktur eine schwach leuchtende, glasiggrüne homogene Masse befindet. Diese phagozytierte Masse wird von einem schmalen Saum des Zytoplasmas mit der typischen roten Fluoreszenz der Granula umgeben. Die glasig grünen homogenisierten Kernanteile, die häufig gleichzeitig aufgequollen sind, behalten ihre grüne Fluoreszenzfarbe auch bei längerer Einwirkung von nicht zu intensivem UV-Licht. Es wird angenommen (5), dass die glasiggrüne Fluoreszenz des durch den LE-Zellfaktor veränderten Kernes auf einem Abbau des DNS-Proteids beruht, wonach dann die grüne Proteinfarbe dominiert. Dagegen ist die gelblichgrüne Fluoreszenz und auch die rote

Fluoreszenz gegen UV-Bestrahlung empfindlich. Diese beiden Fluoreszenzfarben verdämmern nach mehrminütiger UV-Licht-Einwirkung. Die im Kern enthaltene DNS fluoresziert gelblichgrün und die in den Granula des Zytoplasmas enthaltene RNS fluoresziert rot.

Das Rosetten-Phänomen entsteht dadurch, dass sich ungeschädigte, zur Phagozytose befähigte Leukozyten um die durch den allgemeinen Zellzerfall freigewordenen Kernabbaukörper lagern.

Bei der Acridinorange-Färbung unterscheidet sich die Pseudo-LE-Zelle von der typischen LE-Zelle in charakteristischer Weise, wie auch bei anderen Kernfärbungen. Bei der Pseudo-LE-Zelle leuchtet der autochthone Kern in normaler Intensität gelbgrün, der phagozytierte Kern dagegen intensiv gelb. Bei der typischen LE-Zelle fluoresziert das phagozytierte Material im Gegensatz zum autochthonen Kern glasiggrün.

VII. Untersuchungen über die Häufigkeit des LE-Zellphänomens bei rheumatoider Arthritis

1. Ergebnisse in der Literatur

Wie schon erwähnt, wird die Häufigkeit positiver LE-Zellen-Tests bei rheumatoider Arthritis unterschiedlich angegeben. Zuerst haben WEISS und SWIFT (56) und HIJMANS und Mitarb. (34) auf die relative Häufigkeit positiver LE-Zellen-Befunde bei der rheumatoiden Arthritis aufmerksam gemacht. Eine relativ hohe Prozentzahl positiver LE-Zellen-Befunde fand GEIDEL (22) und zwar 33,1 %. Diese Häufigkeit wird auch vom Autor als hoch bezeichnet. Zum Ausgangspunkt der Untersuchungen wurden allerdings nur die charakteristischen Gelenkveränderungen in Betracht gezogen, also die Kranken mit "Polyarthritis vom peripheren Typ" (22); es ist möglich, dass bei den Untersuchten ein Teil an Lupus Erythematoses litt.

BRAUNSTEINER und Mitarb. (14) fanden bei 100 Fällen mit rheumatoider Arthritis lediglich bei einem Patienten das positive LE-Zellen-Phänomen. BÖHME (13) fand bei 130 weiblichen und 70 männlichen Patienten 49 positive LE-Zellen-Tests. FRIEDMANN und

Mitarb. (21) konnten von 91 Rheumatikern 25 Fälle mit positivem LE-Zellen-Phänomen auffinden. Weitere Veröffentlichungen gaben Zahlen unter 10 % an (10, 16, 35, 40, 43, 54, 55). Die meisten Literaturangaben schwanken jedoch zwischen 10 und 20 %. Verwiesen sei an dieser Stelle auf die Arbeiten von BATEMAN und Mitarb. (2), BÄUMER (4), BEICKERT u. GEIDEL (8), DÖRNER und Mitarb. (18), FALLET und Mitarb. (19, 20), GOSLINGS (24, 25), GOSLINGS und HIJMANS (26), KIEVITS und Mitarb. (36), SIGLER und Mitarb. (49) und TOONE und Mitarb. (53).

2. Unsere Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit versuchten wir die Häufigkeit des positiven LE-Zellen-Phänomens bei rheumatoider Arthritis festzustellen. Wir stützten uns auf das Krankengut unserer Klinik. Es wurden insgesamt 104 Patienten mit rheumatoider Arthritis untersucht. Davon waren 73 Frauen und 31 Männer. Das Alter betrug 24 bis 75 Jahre. Bei 11 Personen fanden wir typische LE-Zellen, also in 10,5 % der Fälle. Bemerkenswert erschien uns die Feststellung,

dass alle 11 positiven Fälle bei Frauen ange-
troffen wurden, obwohl die Männer etwa ein Drittel
des Krankengutes ausmachten. Unsere Untersuchungs-
ergebnisse stehen mit typischen LE-Zellen bei
10,5 % von 104 Patienten mit rheumatoider Arthri-
tis den Werten von DÖRNER und Mitarb. (18) mit
9,5 % am nächsten.

Zusätzlich wurde das LE-Zellen-Phänomen bei einer
Kontrollgruppe von 50 Patienten ohne sichere Zeichen
einer rheumatoiden Arthritis untersucht. Darunter
waren 18 Fälle mit degenerativen Erkrankungen der
Wirbelsäule und der Gelenke, 16 mit ankylosierender
Spondylitis, 12 mit Herz- und Kreislauferkrankungen,
2 Fälle mit Arthritis urica und je 1 Fall mit
Arthritis psoristica und Morbus Paget. Bei diesen
Erkrankungen fanden wir keine echten LE-Zellen.

Als Nebenfund wurden in manchen Ausstrichen neben
echten LE-Zellen oder isoliert-Pseudo-LE-Zellen
beobachtet. Bei 104 Fällen mit rheumatoider Arthritis
konnten wir 38mal, also in 36,5 % der Fälle Pseudo-
LE-Zellen feststellen. Bei 7 von insgesamt 11 Patien-

ten mit echten LE-Zellen fanden wir ein positives Pseudo-LE-Zellen-Phänomen. Bei 50 Fällen der Kontrollgruppe konnten wir 23mal, also in 46,0 % der Fälle Pseudo-LE-Zellen auffinden. Tart-Zellen wurden in keinem Fall des gesamten untersuchten Materials nachgewiesen.

VIII. Untersuchungen zum Vergleich zwischen Gruppen mit und Gruppen ohne LE-Zellen

1. Unsere Ergebnisse

Aus der Vermutung heraus, dass Fälle mit positivem LE-Zellen-Phänomen im Vergleich zu den negativen Fällen besonders auffällige klinische oder laborchemische Befunde haben könnten, stellten wir einen Vergleich einiger wichtiger Befunde zwischen den beiden Gruppen an. Zunächst einiges über Befunde bei Fällen mit positivem LE-Zellen-Phänomen. Unter den 104 Kranken mit rheumatoider Arthritis waren 11 mit typischen LE-Zellen. Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich, betrafen alle 11 positiven Fälle Frauen (von insgesamt 31 Männern und 73 Frauen); das Lebensalter dieser Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 24 und 69 Jahren. Die Krank-

Lfd.Nr.	Name	Geschlecht	Alter(J.)	Dauer der Erkrankung	Stadium nach ARA	Andere Erkrankungen	BSG n.W.	Rheumatoid-Faktor-Tests	Behandlungsergebnis	Vorbehandlung	Hb(g%)	Leuco	Albumin (rel.%)	γ-Globulin (rel.%)
1.	P.R.	W	68	17	III	Herz-insuff.	47/77	pos	gebessert	Corticosteroide	12,3	4900	48	22
2.	R.P.	W	27	8	II	Ø	14/29	pos	gebessert	Corticosteroide	16,0	6100	46	18
3.	S.A.	W	41	2	II	Sclerodermie Mamma-Ca	49/78	pos	gebessert	Corticosteroide	12,7	4100	40	34
4.	D.R.	W	24	4	III	nephrot. Syndrom	65/93	pos	leicht gebessert	Corticosteroide	14,7	7400	47	10
5.	G.F.	W	69	22	IV	Nephro-lithiasis	9/23	pos	leicht gebessert	Corticosteroide	15,2	9300	50	16
6.	E.F.	W	51	4	I	Ø	37/59	pos	gebessert	Goldsalze	13,5	3700	43	30
7.	R.E.	W	52	2	III	Ø	31/54	pos	gebessert	Corticosteroide	13,3	8600	41	25
8.	R.A.	W	57	34	IV	Herz-insuff.	32/73	neg	gebessert	Corticosteroide	13,3	3500	40	30
9.	F.J.	W	54	15	IV	Ø	26/45	neg	unveränd.	Corticosteroide	16,6	11900	46	20
10.	A.M.	W	59	11	III	chron. Harnwegsinf.	117/138	neg	unveränd.	Imurel (Azathioprin)	8,3	9400	25	36
11.	B.G.	W	63	34	IV	Ø	51/77	pos	gebessert	Corticosteroide	14,3	6800	41	37

Tabelle 1

heitsdauer betrug 2 bis 34 Jahre. Bei vier Patientinnen bestand das Krankheitsstadium III nach ARA, bei vier das Stadium IV, bei zwei das Stadium II und bei einer Patientin das Stadium I nach ARA. Die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit war zum Zeitpunkt der Untersuchung sehr unterschiedlich, sie schwankte zwischen 9/23 und 117/138 mm n.W. 8 Fälle waren seropositiv, die übrigen 3 seronegativ. Nur 2 Kranke erwiesen sich im Verlauf unserer stationären Behandlung als therapieresistent. Das Blutbild sowie die Papier-Elektrophorese ergaben uneinheitliche Befunde. Nur in einem Fall wurden Rheumaknoten nachgewiesen. Bezüglich des Gelenkbefalles konnten keine Besonderheiten festgestellt werden.

Mit einer einzigen Ausnahme wurden alle Patientinnen bis zum Zeitpunkt der Untersuchung auf LE-Zellen intensiv medikamentös behandelt, darunter 9 mit Corticosteroiden während mindestens 2 Monaten. Eine Patientin wurde mit Imurel (Azathioprin) und eine mit einem Gold-Präparat behandelt.

Bei dieser Patientengruppe wurden noch folgende Diagnosen gestellt : 1mal Sklerodermie, 2mal Herzinsuffizienz, 1mal nephrotisches Syndrom, 1mal Nephrolithiasis und 1mal chronischer Infekt der Harnwege.

Alle diese Befunde wurden mit den Befunden der Gruppe mit negativem LE-Zellen-Phänomen verglichen. Einen auffälligen Unterschied konnten wir auch dabei nicht feststellen. Die Gruppe mit positivem LE-Zellen-Phänomen zeigte keine besonders schweren Veränderungen. Auch der Krankheitsverlauf war nicht schwerer als bei der Gruppe mit negativem LE-Zellen-Phänomen.

2. Ergebnisse in der Literatur

Uneinheitliche Befunde bei rheumatoider Arthritis mit LE-Zellen fanden SIGLER und Mitarb. (49). So betrug die Dauer der Erkrankung 1-35 Jahre und von Fall zu Fall waren alle Stadien der rheumatoiden Arthritis nachzuweisen. Über die Hälfte der positiven Fälle hatten Rheumaknoten. Die Autoren stellen weiter fest, dass die positiven Fälle eine

Vielzahl von Symptomen aufweisen und auf eine regelrechte antirheumatische Therapie nicht ansprechen.

KIEVITS und Mitarb.(36) dagegen fanden in der Gruppe der LE-Zellen-positiv Erkrankten mit statistisch signifikanter Häufigkeit eine Milzvergrößerung, Erkrankungen des tiefen Respirationstraktes, pathologische Urinbefunde, sogenannte falsch positive Wassermannsche Reaktionen, niedrige Hämoglobinwerte und starke Beschleunigung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit. Auffällig war ferner bei dieser Gruppe eine Resistenz gegen Goldtherapie.

GOSLINGS und HIJMANS (26) und GOSLINGS (25) beobachteten eine Häufung von Affektionen des Respirationstraktes, pathologische Urinsedimente, Anämien und Beschleunigung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit. Ausserdem beobachteten sie bei ihren Patienten falsch positive Wassermann-Reaktionen sowie mangelndes Ansprechen auf Goldtherapie.

GOLDFINE und Mitarb. (23) stellten vergleichende Untersuchungen bei 22 an rheumatoider Arthritis Erkrankten mit positivem LE-Zellen-Phänomen und 41 mit negativem LE-Zellen-Befund an. Die einzigen statistisch signifikanten Unterschiede waren :

1. häufiges Vorkommen von Leukopenie und durchschnittlich niedrigere Leukozytenzahl und
2. durchschnittlich höhere Serumglobulinwerte.

Bezüglich Alter und Geschlecht, Gelenkbefall, Auftreten von Rheumaknoten, Krankheitsdauer und visceralen Komplikationen, Anämie, Thrombozytenzahl und Vorbehandlung einschliesslich Arzneimittelreaktionen liessen sich keine statistisch sicheren Differenzen ermitteln.

Nach FALLET und Mitarb. (20) haben die Fälle mit LE-Zellen keine grundsätzlich schlechte Prognose, auch keine Unverträglichkeit speziellen Medikamenten gegenüber, beispielsweise Goldsalzen.

Die Autoren heben in einer anderen Arbeit (19) hervor, dass Beziehungen zur Dauer und Schwere der Krankheit nicht eindeutig waren.

BÖHME (13) fand bei 200 an rheumatoider Arthritis Erkrankten in 49 Fällen ein positives LE-Zellen-Phänomen, unabhängig von Verlauf, Dauer und Aktivität des Leidens.

BENCZE (9) konnte eine Beeinträchtigung des Auftretens von LE-Zellen durch Corticosteroide oder ACTH-Behandlung nicht beobachten. Positiver LE-Zellen-Befund oder die Zahl der LE-Zellen waren prognostisch nicht verwertbar.

BENCZE und LAKATOS (10) konnten keinen Einfluss der Behandlung mit Steroiden und Chloroquin auf das Vorkommen von LE-Zellen beobachten.

GEIDEL (22) fand bei 133 untersuchten Fällen 44mal das positive LE-Zellen-Phänomen. Von diesen hatten 57 % eine Dysproteinämie, 29,3 % Anämie, 27,8 % Rheumaknoten und 20,3 % Hautveränderungen. Ausserdem fanden sich häufig verschiedene System-Manifestationen. Leukopenien, Lungen- und Pleuraaffektionen, autoptisch nachgewiesene spezifische Alterationen am Peri-, Myo- und Endokard, Nieren- und Hautveränderungen sowie Splenomegalien traten

bei Fällen mit LE-Zellen wesentlich häufiger auf. Jedoch wurde keine Häufung von Rheumaknoten beobachtet.

IX. Diskussion

Bei unseren Untersuchungen fanden wir in 10,5 % der Fälle von rheumatoider Arthritis ein positives LE-Zellen-Phänomen. Dieser Wert stimmt mit den Beobachtungen vieler anderer Autoren überein. In den meisten Fällen schwanken die Zahlen zwischen 10 und 20 %. Nach den verfügbaren Literaturangaben liegt die gefundene Häufigkeit positiver Befunde zwischen 0 und 33,1 %. Für die unterschiedlichen Angaben in der Literatur gibt es mehrere Gründe. GEIDEL (22) betont, dass die Ausbeute an typischen LE-Zellen sehr von der Herstellung der Präparate und von der Methode der Auswertung abhängig ist. TDONE und Mitarb. (53) sind der Ansicht, dass das Auftreten von LE-Zellen in vielen Fällen lediglich als Zufallsbefund zu werten sei, andererseits aber auch auf einen Lupus Erythematoses disseminatus mit Gelenks-Beteiligung hinweisen könne. KRUG (38) fand mit der Methode nach MARMONT, PIUMA und CAPPONI bei

rheumatoider Arthritis keine LE-Zellen. Er meinte deshalb, dass die LE-Zellen als ein spezifisches Kriterium für das Bestehen eines Lupus Erythematos visc. anzusehen sind. BEICKERT und GEIDEL (8) sind der Ansicht, dass man in den Präparaten sehr lange suchen muss, bis LE-Zellen gefunden werden. Die Autoren behaupten in einer anderen Arbeit (7), dass die Zahl typischer LE-Zellen in den Präparaten von Patienten mit rheumatoider Arthritis stets sehr niedrig ist, im Gegensatz zum Lupus Erythematos. Die unterschiedlichen Angaben in der Häufigkeit des LE-Zellen-Phänomens kann man nach BENCZE und LAKATOS (10) auch dadurch erklären, dass Verwechslungen mit Pseudo-LE-Zellen vorkommen können.

Zweifellos sind alle von den Autoren genannten Erklärungen für die unterschiedliche Häufigkeit positiver LE-Zellen-Befunde bei rheumatoider Arthritis in Betracht zu ziehen. Nach unserer Ansicht sind es die verschiedenen Untersuchungstechniken, die dabei die grösste Rolle spielen.

Alle unsere Fälle mit positivem LE-Zellen-Phänomen fanden sich bei Frauen, obwohl in unserem Krankengut 31 Männer waren. Ähnliche Differenzen der Verteilung auf die Geschlechter konnten wir im Schrifttum nicht finden. Ein besonders auffälliger Unterschied der klinischen oder laborchemischen Befunde war zwischen den Frauen und den Männern nicht festzustellen.

Was die praktische Bedeutung der typischen LE-Zelle anbelangt, so stellt VACHTENHEIM (54) fest, dass man bei klinischen Verdacht auf Lupus Erythematoses, ausserdem bei jüngeren Patienten mit polysymptomatischer Erkrankung, die unter verschiedenen Diagnosen geführt werden, bei hohem Fieber, beschleunigter Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, Nephropathie und bei Hautaffektionen, nach LE-Zellen suchen soll. Allerdings ist nach unserer Auffassung der diagnostische Wert der LE-Zelle bei Verdacht auf rheumatoide Arthritis geringer, weil diese viel seltener bei dieser Erkrankung vorkommen.

BEICKERT (6), der sich in der deutschsprachigen Literatur am eingehendsten mit dem LE-Zellen-Phänomen

befasst, vertritt die Meinung, dass ein positiver LE-Zellen-Test immer etwas zu bedeuten hat. Er engt zugleich den Kreis der in Frage kommenden Krankheiten auf wenige ein; liege kein eigentlicher visceraler Erythematodes vor, so doch wenigstens eine Erkrankung aus der Gruppe der sogenannten "Kollagenosen" oder Auto-Immunerkrankungen.

Nach unserer Auffassung bekräftigt ein positiver LE-Zellen-Test den Verdacht auf eine "Kollagen-Erkrankung", ein negativer Befund schliesst jedoch den Verdacht nicht aus.

Das Vorkommen des LE-Zellen-Phänomens bei anderen Krankheiten trotz seiner Spezifität bei Lupus Erythematodes disseminatus wirft nach KAHN (35) die Frage nach der klinischen und biologischen Abgrenzung des Lupus Erythematodes Disseminatus auf.

In Übereinstimmung mit den meisten Beobachtungen anderer Autoren stellten wir bei unseren Untersuchungen fest, dass es keinen auffälligen Unterschied zwischen den Gruppen der rheumatoiden Arthritis mit und ohne Auftreten von LE-Zellen gibt,

wenn man die klinischen Kriterien der rheumatoiden Arthritis zum Vergleich heranzieht. Die 11 Krankheiten mit LE-Zellen zeigten keinen Befund, der sich einigermaßen gleichsinnig von den Befunden der übrigen Patienten abhob. Als Vergleichskriterien wurden dabei neben Vorbehandlung und Behandlungsergebnissen die klinischen und laborchemischen Befunde herangezogen, wie sie in der Tabelle verzeichnet sind.

Einige wenige Autoren konnten jedoch einzelne Befunde erheben, die gehäuft bei rheumatoider Arthritis mit Auftreten von LE-Zellen zu finden waren. Allerdings handelte es sich bei verschiedenen Autoren nicht immer um die gleichen Beobachtungen. Zum Beispiel konnten KIEVITS und Mitarb. (36) eine Resistenz gegen Goldtherapie feststellen. Ein mangelndes Ansprechen auf Goldtherapie haben auch GOSLINGS und HIJMANS (26) beobachtet. Nach SIGLER und Mitarb. (49) sprechen die Fälle mit LE-Zellen auf eine regelrechte antirheumatische Therapie nicht an. Auffällig sind weiterhin Ergebnisse von GOSLINGS und HIJMANS (26), die eine Häufung von Affektionen

des Respirationstraktes, pathologische Urinsedimente, Anämien und Beschleunigung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit fanden. KIEVITS und Mitarb. (36) konnten eine Häufung von Erkrankungen des tiefen Respirationstraktes, Milzvergrößerung, pathologische Urinbefunde, sogenannte falsch positive WASSERMANN'sche Reaktionen, niedrige Hämoglobinkwerte und starke Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit nachweisen. Schliesslich konnten GOLDFINE und Mitarb. (23) feststellen :

1. Häufiges Vorkommen von Leukopenie und durchschnittlich niedrigere Leukozytenzahl,
2. durchschnittlich höhere Serumglobulinwerte.

In Übereinstimmung mit BENCZE (9) und BENCZE und LAKATOS (10) konnten wir keinen Einfluss der antirheumatischen Behandlung auf das Vorkommen von LE-Zellen beobachten. Fast alle Fälle des von uns untersuchten Krankengutes wurden vorher intensiv, meistens mit Corticosteroiden behandelt.

Insgesamt ist festzustellen, dass es sich um äusserst uneinheitliche Ergebnisse handelt. Diese

Ergebnisse werfen wieder die viel diskutierte und bis heute nicht geklärte Frage auf, warum man nur bei einer relativ geringen Anzahl der Kranken mit rheumatoider Arthritis typische LE-Zellen nachweisen kann. GEIDEL (22) nimmt in einer neueren (1967) Arbeit an, dass es sich um besonders aktive Fälle handelt, die zwischen der rheumatoiden Arthritis und dem Lupus Erythematoses stehen. Die rheumatoide Arthritis mit LE-Zellen sei eine Sonderform als Bindeglied zum systemischen Lupus Erythematoses.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von KIEVITS und Mitarb. (36) war bei unseren Untersuchungen das positive LE-Zellen-Phänomen bei rheumatoider Arthritis niemals an ein typisches Krankheitsbild gebunden. Einen Lupus Erythematoses haben wir bei keinem unserer Patienten festgestellt. Wir schliessen uns deshalb der Meinung von GOLDFINE und Mitarb. (23) an, dass es nicht gerechtfertigt ist, die rheumatoide Arthritis mit LE-Zellen als eine besondere Krankheitsform oder als Variante des systemischen Erythematoses anzusehen.

Um diese Fragen endgültig zu beantworten, bedarf es wohl noch weiterer Untersuchungen.

Die Pseudo-LE-Zelle steht in ihrer Bedeutung weit hinter der typischen LE-Zelle. Wie schon eingangs erwähnt, können Pseudo-LE-Zellen bei vielen Krankheitsbildern und auch bei gesunden Personen auftreten. Ihr diagnostischer Wert ist deshalb ohne Bedeutung (6, 8). Nach RADEWA (48) sollen sie nicht als pathologische Zellen angesehen werden; ein eindrucksvoller Unterschied hinsichtlich des Auftretens bei Kranken und Gesunden besteht nicht. Eine gewisse Bedeutung erlangen die Pseudo-LE-Zellen nur dadurch, dass Verwechslungen mit echten LE-Zellen vorkommen können (6, 8, 38). Mit der neuen Methode der supravitalen Fluorochromierung mit Acridinorange lassen sich solche Verwechslungen weitgehend vermeiden. Die Einschlüsse der LE-Zellen unterscheiden sich durch ihre Grünfluoreszenz klar von den rot- bis orange-fluoreszierenden Einschlüssen der Pseudo-LE-Zellen.

Unsere Prozentsätze der gefundenen Pseudo-LE-Zellen

liegen sowohl bei den Fällen mit rheumatoider Arthritis als auch bei der Kontrollgruppe ohne sichere Zeichen einer rheumatoiden Arthritis niedriger als die in der Literatur angegebenen. In der Häufigkeit, mit der Pseudo-LE-Zellen bei den beiden Gruppen auftreten, konnten wir keinen wesentlichen Unterschied feststellen. Nach einigen Literaturangaben (6, 8) sind "Tart-Zellen" in den Einzelpräparaten sehr spärlich anzutreffen. Damit ließe sich erklären, warum wir keine dieser Zellen sahen.

Die bei unseren Untersuchungen angewandte Methode der Supravital-Fluorochromierung mit Acridinorange erwies sich als einfach und ohne grossen apparativen Aufwand durchführbar. Wir schliessen uns der Meinung von BÄUMER (5) an, dass die fluoreszenzmikroskopische Darstellung von LE-Zellen mit Acridinorange als Routinemethode zur Fahndung nach LE-Zellen geeignet ist und eine schnelle Beurteilung von Leukozyten-Anreicherungspräparaten ermöglicht. Nach BÄUMER (5) und THOM und Mitarb. (52) ist diese Methode einfacher und schneller durchführbar als die herkömmlichen Methoden.

Während bei den herkömmlichen Methoden lediglich ein Farbgefälle zwischen eigenständigem und phagozytiertem Kern entsteht, differenziert die Acridinorange-Methode polychromatisch zwischen autochthonem und phagozytiertem Kernmaterial. Die Zellen erscheinen in einer Polychromasie und Leuchtkraft, die ihr Auffinden erheblich erleichtert. Da die reifen Erythrozyten nicht fluoreszieren, liegen lediglich die weissen Blutzellen zur Beurteilung vor. Die neue fluoreszenz-mikroskopische Methode der supravitalen Fluorochromierung mit Acridinorange unterscheidet ohne Schwierigkeiten typische LE-Zellen von Pseudo-LE-Zellen. Ein Nachteil dieser Methode ist, wie BÄUMER (5) und THOM und ALEXANDER (51) in ihren Untersuchungen feststellen konnten, dass sich Phagozytose-Phänomene anderer Art, wie z.B. Erythrophagozytosen mit den herkömmlichen Methoden besser nachweisen lassen.

X. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird die Häufigkeit des sogenannten LE-Zellen-Phänomens bei Kranken mit rheumatoider Arthritis (RA) und bei Gesunden

bzw. Kranken ohne RA verglichen.

Bei allen Untersuchungen wurde die Methode der Supravital-Fluorochromierung mit Acridinorange angewandt. Die Präparate wurden im UV-Licht fluoreszenz-mikroskopisch geprüft. Diese neuere Methode ist einfach und für Routineuntersuchungen geeignet. Echte LE-Zellen lassen sich mit ihr ohne Schwierigkeiten von den Pseudo-LE-Zellen unterscheiden.

Es wurden 104 Kranke mit rheumatoider Arthritis (73 Frauen, 31 Männer) im Alter von 24 bis 75 Jahren untersucht und mit einer Kontrollgruppe von 50 Gesunden bzw. Kranken ohne RA verglichen. Bei 11 Kranken, d.h. in 10,5 % von 104 Fällen mit RA, konnte das LE-Zellen-Phänomen nachgewiesen werden. Alle 11 Fälle betrafen Frauen.

Das Vorkommen eines positiven LE-Tests bei 10,5 % der RA-Kranken entspricht der Mehrzahl der Angaben in der Literatur.

In der Kontrollgruppe mit 50 Personen ohne RA war das LE-Zellen-Phänomen in keinem Falle nachweisbar.

Zur weiteren Analyse wurden klinische Befunde und andere Laboratoriums-Untersuchungen zunächst bei den Fällen mit LE-Zellen untereinander, dann bei den Kranken ohne LE-Zellen verglichen. Wesentliche Unterschiede ergaben sich dabei nicht. Die RA mit nachweisbaren LE-Zellen fiel nicht durch irgendwelche Besonderheiten auf; es konnte auch kein bestimmtes Syndrom, etwa eine Bindung der RA an einen Lupus Erythematoses, nachgewiesen werden.

Die theoretische Bedeutung des LE-Zellen-Phänomens beruht darauf, dass man bei seinem Nachweis auf ein immunpathologisches Geschehen schliessen darf. Andererseits kann man praktisch den Verdacht auf eine bestimmte immunpathologische Erkrankung durch den Nachweis von LE-Zellen wesentlich stärken. Allerdings kann eine Diagnose in dieser Richtung nicht ausgeschlossen werden, wenn kein LE-Zellen-Phänomen beobachtet wird.

Bei 36,5 % der Kranken mit RA konnten wir Pseudo-LE-Zellen beobachten. Bei den Kranken mit typischen LE-Zellen fanden sich Pseudo-LE-Zellen häufiger als bei den LE-Zellen-negativen Fällen. Bei der Kontrollgruppe ohne RA konnten wir in 46,0 % von 50 Fällen Pseudo-LE-Zellen feststellen. Diese Zahlen liegen etwas niedriger als die häufigsten Literaturangaben.

"Tart-Zellen" fanden sich in keinem einzigen Fall.

Wegen ihres häufigen Vorkommens auch bei Gesunden wird der Pseudo-LE-Zelle keine diagnostische Bedeutung beigemessen. Das Phänomen verdient aber Beachtung, weil Verwechslungen mit echten LE-Zellen vorkommen können.

Schrifttum

1. ALÉXANDER, M.u.
W.ROTHENBERGER Zur Diagnostik des Erythematodes
disseminatus.
Med.Klin. 59, 205 (1964)
2. BATEMAN, M.,J.MALINS
and J.MAYNEL Rheumatoid arthritis and systemic
lupus erythematosus.
Ann.rheum.Dis. 17, 114 (1958)
3. BÄUMER, A. Immunzytologische Phänomene bei ver-
schiedenen rheumatischen Krankheiten
Z.Rheumaforsch. 24, 326 (1965)
4. BÄUMER, A. LE-Zellen und Sjögren-Zellen bei
Arthropathien mit und ohne beglei-
tendes Sjögren-Syndrom.
Z.Rheumaforsch. 25, 330 (1966)
5. BÄUMER, A.u.
W.KLOPPENBURG Zur Darstellung von LE-Zellen mit
der Supravitalfluorochromierung mit
Acridinorange.
Z.Rheumaforsch. 25, 187 (1966)
6. BEICKERT, A. Das Lupus-erythematodes-Phänomen
und die antinukleären Faktoren.
Gustav Fischer Verlag, Jena 1963
7. BEICKERT,A.u.H.GEIDEL Zur Frage der Spezifität des Lupus-
erythematodes-Phänomens.
Ärztl.Wschr. 14, 561 (1959)
8. BEICKERT,A.u.H.GEIDEL Lupus-erythematodes-Phänomen und
andere Auto-Phagozytoseerscheinun-
gen im Blut.
Dtsch.med.Wschr. 85, 1846 (1960)
9. BENCZE, G. Klinische Erfahrungen bei Unter-
suchung der LE-Zelle.
Acta med.scand. 165, 287 (1959)

10. BENCZE, G. u. L. LAKATOS Die praktischen Probleme des LE-Zellphänomens von 1500 verschiedenen Kranken.
Acta rheum. scand. 2, 194 (1963)

11. BENCZE, G. and L. LAKATOS Role of Temperature in the Production of the L.E. (Lupus Erythematosus) Cell Phenomenon.
Ann. rheum. Dis. 22, 354 (1963)

12. BENCZE, G. and P. WATSON New micromethod for lupus erythematosus (L.E.) cell tests.
J. clin. Path. 19, 93 (1966)

13. BÖHME, A. LE-Zellen und primär chronische Polyarthrititis.
Dtsch. Gesundheitswes. 19, 2363 (1964)

14. BRAUNSTEINER, H., F. EGGHART, F. REINHARDT u. G. WIEDERMANN Der Latex-Fixationstest und der Lupus-erythematosus-Zellentest.
Dtsch. med. Wschr. 83, 2168 (1958)

15. BRICHTA, G., F. EGGHART u. G. WIEDERMANN Das LE-Phänomen und die Möglichkeit seines Nachweises.
Wien. Z. inn. Med. 38, 477 (1957)

16. DEBEYRE, N., M. F. KAHN, A. RYCKEWAERT et S. de SEZE Les polyarthrites rhumatoïdes avec cellules de Hargraves.
Presse med. 74, 911 (1966)

17. DELACRETAZ, J., Th. INDERBITZIN et P. MIESCHER Les phénomènes pseudo-LE.
Schweiz. med. Wschr. 84, 1103 (1954)

18. DÖRNER, M., M. ENDERLIN, H. SPIEGELBERG u. P. MIESCHER Klinik und Serologie des visceralen Lupus erythematosus.
Dtsch. med. Wschr. 86, 378 (1961)

19. FALLET, G. H., H. VASEY, E. MEYER et J. SPAHR Les polyarthrites chroniques évolutives à cellules LE.
Helv. med. Acta 26, 772 (1959)

20. FALLET, G.H., H.VASEY, E.MEYER et J.SPAHR Les polyarthrites chroniques évolutives à cellules l.e. étude clinique et sérologique. Revue Rhumat. 26, 553 (1959)

21. FRIEDMANN, I.A., J.F. SICKLEY, R.M.POSKE, A.BLACK, D.BRONSKY, W.H.HARTZ Jr., C.FELDHAKKE, P.S.REEDER and E.M.KATZ The L.E.phenomenon in rheumatoid arthritis. Ann.Int.Med. 46, 1113 (1957)

22. GEIDEL, H. Die primär-chronische Polyarthrititis mit LE-Zellen, ein Bindeglied zum systematisierten Lupus erythematodes. Münch.med.Wschr.48, 2534 (1967)

23. GOLDFINE, L.J., M.B. STEVENS, A.T.MASI and L.E.SHULMAN Clinical significance of the L.E.-cell phenomenon in rheumatoid arthritis. Ann.rheum.Dis. 24, 153 (1965)

24. GOSLINGS, J. Etudes cliniques du phénomène LE dans la polyarthrite chronique évolutive. Reumatismo (Milano) 10, 1 (1958)

25. GOSLINGS, J. Clinical investigation on the LE cell phenomen in patients with a rheumatoid arthritis syndrome. Acta med.scand. 162, 83 (1958)

26. GOSLINGS, J. et W. HIJMANS La signification du phénomène LE dans la polyarthrite chronique évolutive. J.belge Med.physique et Rhumatol. 13, 113 (1958)

27. GÜNTHER, A.u. H.H.HENNEMANN Die Nucleophagozytose in vitro bei inneren Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung des L.e.-Zellphänomens. Dtsch.Arch.klin.Med. 205, 40 (1958)

28. HARGRAVES, M.M. The LE cell phenomenon.
Adv.Int.Med. 6, 133 (1954)
29. HARGRAVES, M.M.,
H.RICHMOND and
R.MORTON Presentation of two bone marrow
elements the "Tart" cell and the
"LE" cell.
Proc.Staff Meet.Mayo Clin.23, 25 (1948)
30. HARGRAVES, M.M.,
H.RICHMOND and
R.MORTON Production in vitro of the LE cell
phenomenon : use of normal bone
marrow elements and blood plasma
from patients with acute dissemi-
nated lupus erythematosus.
Proc.Staff.Meet.Mayo Clin.24, 234
(1949)
31. HASERICK, J.R.and
D.W.BORTZ Normal bone marrow inclusion pheno-
menon induced by lupus erythemato-
sus plasma.
J.Investigat.Dermat. (Baltimore)
13, 47 (1949)
32. HASERICK, J.R., L.A.
LEWIS and D.W.BORTZ Blood factor in acute disseminated
lupus erythematosus. I.Determina-
tion of gammaglobulin as specific
plasma fraction.
Amer.J.Med.Sci.219, 660 (1950)
33. HELLER, P.and
H.J.ZIMMERMAN Nucleophagocytosis.
Arch.Int.Med. (Chicago) 97, 403
(1956)
34. HIJMANS, W., J.H.
KIEVITS and H.R.E.
SCHUIT The diagnostic significance of a
positive LE-cell phenomenon.
Acta med.scand. 161, 341 (1958)
35. KAHN, M.F. Les frontières du lupus erythéma-
teux Signification de la cellule
de Hargraves.
Presse méd. 74, 909 (1966)
36. KIEVITS, J.H., J.
GOSLINGS, H.R.E.
SCHUIT and W.HIJMANS Rheumatoid arthritis and the posi-
tive LE-cell phenomenon.
Ann.rheum.Dis. 15, 211 (1956)

37. KOSENOW, W. Lebende Blutzellen im Fluoreszenzmikroskop.
Basel - New York 1956
38. KRUG, K. Untersuchungen zur Morphologie und Spezifität der LE-Zellen.
Z.ges.inn.Med. 15, 539 (1960)
39. KULL, E. u. A. BRINER Erste Erfahrungen mit einer neuen einfachen Technik zum Nachweis phagozytärer Phänomene (LE-Zell-Phänomene).
Schweiz.med.Wschr. 20, 506 (1956)
40. LENOCH, F., O. VOJTISEK u. L. MARSIK Estudio sobre la existencia de celulas L.E. en la poliartritis activa progressiva.
Arch.Interamer.Rheumatol. 2, 441 (1959)
41. MARMONT, A. Nucleolytic Phagocytosis (LE Cell Phänomenon) in Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Systemic Scleroderma in : Immunopathologie, 1. Internationales Symposium Basel/Seelisberg 1958. Benno Schwabe & Co. Verlag Basel/ Stuttgart 1959
42. MARMONT, A. Beobachtungen über das sogenannte LE-Phänomen.
Schweiz.med.Wschr. 82, 1111 (1952)
43. MARMONT, A., A. M. PIUMA u. G. CAPPONI Eine einfache, empfindliche und sichere Methode zur Auslösung des L.E.-Phänomens durch mechanische Beschädigung der Leukozyten des Substrates, mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei Lupus Erythematosus und Polyarthrits chronica.
Schweiz.med.Wschr. 87, 1253 (1957)

44. MIESCHER, P. et J. DELACRETAZ Démonstration d'un phénomène LE positif dans 2 cas d'hypersensibilité médicamenteuse. Schweiz.med.Wschr. 83, 536 (1953)

45. OGRYZLO, M.A. The L.E. (Lupus erythematosus) cell reaction. Canad.Med.Assoc. 75, 980 (1956)

46. PITKEATHLY, D.A. and G.TAYLOR Antinuclear factor in rheumatoid arthritis and related disease. Ann.rheum.Dis. 26, 1 (1967)

47. PORTWICH, F. Verlauf und Prognose des Lupus erythematoses visceralis. Med.Klin. 59, 1666 (1964)

48. RADEWA, J. Beobachtungen von Auto-Phagozytose-Erscheinungen im Blut. Z.Rheumaforsch. 22, 36 (1963)

49. SIGLER, J., R.MCINTO, D. ENSIGN, G.WILSON jr. and J.REBUCK and J.LOVETT The incidence of the LE cell phenomenon in patients with rheumatoid arthritis. Arthr.and Rheum. 1, 115 (1958)

50. SUNDBERG, R.D. and N.LICK "LE"-cells in blood in acute disseminated lupus erythematosus. J.Investigat.Dermat.(Baltimore) 12, 83 (1949)

51. THOM, R. u.M.ALEXANDER Eine neue Methode zum Nachweis von LE-Zellen. Blut 12, 193 (1966)

52. THOM, R., M.ALEXANDER u. G. SCHEIB Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis von LE-Zellen. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 214 (1964)

53. TOONE, C. jr., R. IRBY
and L. PIERCE The LE cell in rheumatoid arthritis.
Amer. J. med. Sci. 240, 599 (1966)
54. VACHTENHEIM, J. u.
J. VYKOURIL Typische LE-Zellen beim systematischen Lupus erythematosus und primär chronischer Polyarthrititis.
Z. Rheumaforsch. 23, 412 (1964)
55. VAN SOEREN, F. Simple determination of the LE-Faktor.
Ann. rheum. Dis. 20, 281 (1961)
56. WEISS, R. S. and
S. SWIFT The significance of a positive LE-phenomenon.
Amer. Med. Ass. Arch. Dermat. 72,
103 (1955)
57. ZIMMER, F. E. and
M. M. HARGRAVES The effect of blood coagulation on LE-cell formation.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 27,
424 (1952)

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Professor Dr.V.R.Ott für die Präzisierung des Themas und für die Anregungen bei der Abfassung der Arbeit ebenso zu danken wie für die Möglichkeit, dass ich die Versuche in der von ihm geleiteten Klinik durchführen durfte.

Gleichzeitig danke ich auch Herrn Diplom-Physiker D.Rusch, der mir freundlicherweise bei der mikroskopisch-photographischen Technik hilfreich zur Seite stand.

Curriculum vitae

Am 18. Januar 1935 wurde ich als Sohn des Diplom-Kaufmanns Karl Grünwald und seiner Ehefrau Schiwka, geborene Nikolitsch in Werschetz/Jugoslawien geboren. In meinem Geburtsort besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium. Nach der Reifeprüfung im Jahre 1953 begann ich das Studium der Medizin an der Universität in Belgrad. Dort bestand ich 1957 die Ärztliche Vorprüfung. Im gleichen Jahr siedelten meine Eltern, meine zwei Brüder und ich nach der Bundesrepublik Deutschland über. Die deutsche Staatsangehörigkeit erlangten wir ein Jahr später. 1958 setzte ich das Medizinstudium an der Universität Köln fort. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 2. Mai 1962 an der Universität Mainz. Von 1962 bis 1964 absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit. Am 31. Juli 1964 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Anschliessend war ich als Assistenzarzt tätig: Vom 1.11.1964 bis 31.5.1965 an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Städtischen Krankenanstalten in Köln-Merheim und vom 1.6.1965 bis 31.6.1966 in der Kurklinik "Hochstaden", Bad Neuenahr. Seit dem 1.8.1966 bin ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle in Klinik und Institut für Physikalische Medizin und Balneologie der Justus Liebig-Universität Giessen in Bad Nauheim tätig.

